

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

N°

THÈSE

POUR LE

369

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MEDECINE)

PAR

FARAH H. Benjamin

né le 17 janvier 1905, à Arequipa (Pérou)

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES FORMES GRAVES ET MALIGNES DE LA
SPIROCHÉTOSE ICTÉRIGÈNE**

Président : M. A. CLERC, Professeur

EDITIONS JEL

24. RUE DE MONTESSUY

PARIS (7°)

200

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MEDECINE)

PAR

FARAH H. Benjamin

né le 17 janvier 1905, à Arequipa (Pérou)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES FORMES GRAVES ET MALIGNES DE LA SPIROCHÉTOSE ICTÉRIGÈNE

Président : M. A. CLERC, Professeur

EDITIONS JEL

24, RUE DE MONTESSUY

PARIS (7°)

LE DOYEN : TIFFENEAU.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE
Physiologie	Léon BINET
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale	OLONOVSKI
Bactériologie	Robert DEBRE
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et thérapeutique générale	BAUDOUIN
Pathologie médicale	ABRAMI
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU
Anatomie pathologique	
Histologie	CHAMPY
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU
Thérapeutique	HARVIER
Hygiène et médecine préventive	TANON
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET
Clinique médicale	{ LOEPER
	{ CARNOT
	{ CLERC
	{ Marcel LABBE
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE
Clinique chirurgicale	{ CUNEO
	{ GOSSET
	{ GREGOIRE
	{ LENORMANT
Clinique ophtalmologique	TERRIEN
Clinique urologique	MARION
Clinique d'accouchements	{ BRINDEAU
	{ COUVELAIRE
	{ JEANNIN
Clinique gynécologique	MOCQUOT
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL
Clinique propédeutique	SERGENT
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU
Clinique cardiologie	LAUBRY
Professeurs sans chaire	{ HOVELACQUE
	{ MULON
	{ OLIVIER
	{ VERNE



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale
 BARIETY Pathologie médicale
 BENARD (Henri) .. Pathologie médicale
 BERNARD (Etienne) Pathologie médicale
 BESANCON (Justin) Hydrologie
 BOULIN Pathologie médicale
 BULLIARD Histologie
 CATHALA Pathologie médicale
 CHEVALLIER Pathologie médicale
 COSTE Pathologie médicale
 DOGNON Physique
 FEY Urologie
 FUNCK Pathologie chirurgicale
 GALLIARD Parasitologie
 GASTINEL Bactériologie
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale
 GAYET Physiologie
 DE GENNES Pathologie médicale
 GIROUD Histologie
 HAGUENAU Pathologie médicale
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie
 HAZARD Pharmacologie
 HUGUENIN Anatomie pathologique
 JOANNON Hygiène

MM.

LACOMME Obstétrique
 LANTUEJOUL Obstétrique
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale
 LELONG Pathologie médicale
 LEMAIRE Pathologie expérimentale
 LEVEUF Pathologie chirurgicale
 Mlle J. LEVY Pharmacologie
 LEVY-VALENSI Neurologie et Psychiatrie
 MENEGAUX Pathologie chirurgicale
 MOLLARET Pathologie médicale
 MOREAU Pathologie médicale
 MOULONGUET Pathologie chirurgicale
 MOUQUIN Pathologie médicale
 OBERLING Anatomie pathologique
 PETIT-DUTAILLIS Pathologie chirurgicale
 PIEDELIEVRE Médecine légale
 PORTES Obstétrique
 RENARD Ophtalmologie
 RICHET Physiologie
 SANNIE Chimie biologique
 SENEQUE Pathologie chirurgicale
 TROISIER Pathologie expérimentale
 TURPIN Pathologie médicale
 VIGNES Obstétrique
 WILMOTH Pathologie chirurgicale

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale
 BUSQUET Pharmacologie
 CHAILLEY-BERT Physiologie
 GUENIOT Obstétrique

MM.

LARDENNOIS .. Pathologie chirurgicale
 LEROUX Anatomie pathologique
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie
 PHILIBERT Bactériologie
 VAUDESCAL Obstétrique

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.

ALAJOUANINE .. }
 AUBERTIN }
 BRULE }
 CHABROL }
 CHIRAY }
 DONZELOT } Clinique médicale
 DUVOIR }
 LIAN }
 PASTEUR - VAL- }
 LERY-RADOT. }
 SEZARY }

MM.

BASSET }
 BROcq }
 CADENAT }
 GATELLIER }
 HEITZ-BOYER .. } Clinique chirurgicale
 MOURE }
 QUENU }
 SCHWARTZ }
 VELTER }

MM.

ECALLE }
 LE LORIER }
 LEVY-SOLAL } Clinique obstétricale
 METZGER }

V. — CHARGES DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé ..
 LEDOUX-LEBAR
 PHILIBERT, agrégé
 RUPPE
 WEIL-HALLE

Education physique
 Radiologie clinique
 Microbiologie
 Stomatologie
 Puériculture

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon PERE et à ma MERE.

Faible témoignage de ma gratitude et de mon affection filiale.

A ma FEMME.

Témoignage de mon affection sincère et de ma gratitude.

A mon FRERE JEAN.

Qui avec ses conseils et son exemple a su me guider dans mes études.

A ma BELLE-MERE.

Témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon affection.

A la Mémoire de ma SŒUR AURORE..

A mes FRERES JORGE, CARLOS et HODE.

A ma SŒUR ALICIA.

A mes PARENTS.

A mes AMIS.

A mon PRESIDENT DE THESE :

Monsieur le Professeur A. CLERC,

*Médecin de l'Hôpital La Pitié,
Membre de l'Académie de Médecine,
Professeur à la Faculté.*

*Qui a bien voulu me faire le très grand hon-
neur d'accepter la Présidence de cette Thèse.
Hommage respectueux.*

A mon MAITRE, Mr. le Docteur ESCALIER.

*Chevalier de la Légion d'Honneur,
Médecin de l'Hôpital La Pitié,
Membre de la Société de Biologie.*

*Témoignage de respectueux attachement et de
profonde reconnaissance pour l'honneur qu'il
nous a fait, en nous inspirant le sujet de cette
Thèse, et pour les conseils éclairés qu'il n'a
cessé de nous prodiguer.*

A mes MAITRES DANS LES HOPITAUX :

Mr. le Professeur LENORMANT.

Mr. le Professeur E. SERGENT.

Mr. le Professeur Agrégé CADENAT.

Mr. le Docteur Louis RAMOND.

Mr. le Docteur Léon TIXIER.

Mr. le Professeur LEMIERRE.

Mr. le Professeur Agrégé ECAILLE.

Mr. le Professeur Agrégé ALAJUANINE.

Mr. le Professeur Agrégé A. SEZARY.

Mr. le Professeur Agrégé HEITZ-BOYER.

Mr. le Professeur TERRIEN.

Mr. le Professeur CLAUDE.

Mr. le Professeur LEMAITRE.

Mr. le Professeur A. CLERC.

Mr. le Docteur ESCALIER.



A Monsieur le Docteur R. ANDRÉ.

A Monsieur le Docteur J. STERNE.

A Monsieur le Docteur ZADOC-KHAN.

A Monsieur le Docteur DELAMARE.

A Monsieur le Docteur J. BOURGEOIS.

A mes CAMARADES D'ETUDES.

Avant-propos

Les travaux initiaux de R. Inada, I. Ido, R. Hoki, R. Kanako et H. Ito avaient révélé une maladie aussi nettement caractérisée, au point de vue parasitologique, qu'au point de vue seméiologique.

Les nombreuses observations qui se sont succédées depuis lors, ont étendu le domaine de la Spirochetose letero Hemorragique; des dernières recherches se dégagent des types cliniques qui débordent largement les limites assignées, tout d'abord, à cette affection.

Actuellement, il faut le reconnaître, elle peut provoquer les manifestations les plus diverses, depuis les accidents légers : formes fébriles pures, pseudo grippales et méningées, jusqu'à des formes graves et malignes se terminant rapidement par la mort.

Nous apportons deux observations de spirochetoses mortelles; nous devons une d'elles à l'obligeance de notre Maître et Président de Thèse, Monsieur le Professeur A. Clerc; il s'agit d'un malade, que nous avons suivi dans son service à l'Hôpital La Pitié, et qui a évolué vers la mort avec un syndrome péritonéal aigu. L'autre est celle d'un malade qui fut amené dans le coma, dans le service de notre Maître le Dr. Escalier à l'Hôpital de Creteil et qui succombait 62 heures après, par des hémorragies foudroyantes.

C'est en partant de cette observation, que notre Maître, le Dr. Escalier, a bien voulu nous inspirer le sujet de cette Thèse.

L'étude de nos deux observations nous a incité à rechercher les raisons de la malignité que l'on constate dans certains cas mortels de Spirochétose Ictéro-Hémorragique; sont-ils dus à la septicémie spirochétosique elle-même, avec son atteinte profonde du foie et surtout du rein, ou faut-il également faire jouer un rôle à la virulence du germe, à l'influence du terrain, aux associations microbiennes et aux accidents qui viennent, parfois, compliquer la marche de la maladie ?

Avant de passer à l'étude des formes graves et malignes, qui nous intéressent, nous ferons un aperçu succinct de la Spirochétose Ictéro Hémorragique, classiquement décrite dans les traités de pathologie; nous pourrions noter ainsi les traits cliniques notables, qui en différencient les premiers.

CHAPITRE I^{er}.

Spirochétose

Ictérigène classique de gravité moyenne

Après une incubation silencieuse de six à huit jours, la maladie débute brusquement par un syndrome infectieux aigu, dans lequel on peut voir, déjà, quelques signes particuliers, dominer la scène.

Le syndrome méningé est plus ou moins intense, accompagné de myalgies violentes et d'hypersthésie des globes oculaires. Les conjonctives sont le plus souvent fortement injectées; parfois on peut constater quelques vésicules d'herpès; le reste de l'examen est négatif. On peut trouver une légère hépatomegalie douloureuse. Cette période dure de trois à cinq jours; c'est la période pré-ictérique.

Puis apparaît l'ictère jaune rouge, flamboyant, ayant la couleur d'une « grenade mûre ». (Pagniez.) Les signes généraux sont intenses, l'asthénie est profonde, les selles sont incomplètement décolorées; les urines sont foncées et albumineuses; on y trouve d'abord de l'urobiline, ensuite des pigments et des sels biliaires; l'azoturie est normale, parfois exagérée; mais malgré la grosse quantité d'urée éliminée, l'azotémie atteint déjà des chiffres très élevés (3 à 5 gr.). Le syndrome rénal est parfois plus accentué; les urines renferment

des cylindres, le plus souvent hyalins, plus rarement granuleux.

Le syndrome méningé se complète; le malade est couché en chien de fusil, la photophobie s'accroît, la raideur de la nuque est constante, le signe de Kernig peut être également très intense; les réflexes tendineux sont diminués. Le syndrome hémorragique est le plus souvent modéré; il se traduit par quelques épistaxis. Le temps de saignement est normal, le temps de coagulation est parfois allongé; il y a généralement une **anémie** aux environs de 3.000.000 de globules rouges et une leucocytose avec polynucléose.

Le syndrome cardio-vasculaire est plus fréquent qu'on ne le croyait autrefois; il y a presque toujours modifications importantes du pouls et de la tension artérielle; le pouls est faible, rapide, la tension est basse; c'est surtout la maxima qui est abaissée.

L'évolution se fait en cinq à sept jours, vers l'amélioration des signes généraux; une première crise incomplète s'amorce, mais le malade reste asthénique: il n'y a pas la sensation de bien-être qui annonce la guérison. En effet, après une période variable de deux à dix jours, la rechute se produit. Garnier et Reilly considéraient cette rechute comme une simple recrudescence fébrile, sans reprise des syndromes meninges et intestinaux. Troisier pense qu'elle est une véritable septicémie en miniature, survenant chez un sujet à demi immunisé.

La vraie crise survient après quatre à cinq jours, mais la convalescence est longue, l'asthénie persistante, accompagnée d'une alopécie en clairière caractéristique, qui a été signalée par Pagniez.

A côté de cette forme classique, existent d'autres aspects cliniques. On peut voir prédominer ou manquer

un des symptômes capitaux; c'est ainsi qu'on a pu décrire des formes *méningées pures* (Maladie de Costa et Troisier), *fébriles pures* (Troisier, Bariety et Ch. Macrez; A. Cain, R. Cattan et A. Bensaude), *formes grip-pales* (R. Kourliski et H. Mamaou), *myocloniques, myalgiques, mentales*; formes *associées* : à une *paratyphoïde* (Pagniez et Escalier), à une *typhoïde* (Troisier, Bariety et M^{lle} Earbert), à une *leucémie*, au *diabète* (notre observation N° 2) et des formes *graves* presque toujours mortelles. Ce sont ces formes *graves* que nous étudierons cliniquement et nous chercherons à analyser les facteurs qui interviennent dans leur gravité.

CHAPITRE II.

Spirochétoses graves et malignes

1. — HISTORIQUE.

La spirochétose a été connue de longue date. D. Larrey décrit déjà l'apparition d'ictère, de fièvre et des hémorragies; Lanceraux, en 1882, rapporta une observation d'ictère infectieux à début brusque. En 1886, Mathieu décrit un ictère infectieux avec hémorragies et complications rénales. Quelques mois plus tard, Weil, en Allemagne, reprend la description de cet ictère et signale les rechutes fébriles, mais sans insister. Widal et Abrami, en 1908, publient un cas d'ictère grave infectieux, avec rétention et urémie sèche par azotémie et perméabilité biliaire; vers la même époque, Guillain et Charles Richet Fils apportaient une observation d'ictère infectieux fébrile avec syndrome méningé. Une observation semblable fut publiée par Fiessinger et Sourdél. En 1916, deux autres Japonais, Inada et Ido, découvrirent l'agent pathogène et reproduirent expérimentalement la maladie chez le cobaye en l'injectant le sang d'un malade. Quelques mois plus tard, ces travaux furent confirmés en France et en Allemagne; Stokes isola du sang d'un malade le spirochète de Inada et Ido; en octobre 1916, Martin et Pettit publièrent

les trois premières observations et, en 1919, en fit une remarquable monographie. J. Reilly, dans sa thèse, fait une description très intéressante des lésions anatomo-pathologiques.

Tandis que se poursuivait cette identification, plusieurs auteurs observaient aux armées, pendant la guerre, des formes d'ictère infectieux à allure plus sévère, dont l'étiologie restait encore imprécise. Les différents travaux que leur a consacrés P. Merklen, en constituent la meilleure description; comme dans la maladie de Mathieu et Weil, l'ictère apparaît au cours d'un syndrome infectieux des mieux caractérisés, mais bientôt éclatent des signes d'insuffisance rénale, le taux d'urines s'abaisse et souvent même l'oligurie fait place à l'anurie; en l'espace de quelques jours la mort survient au milieu d'accidents urémiques.

Les seuls titres d'insuffisance hépato-rénale aigue (P. Merklen), de néphrite aigue avec ictère (Ameuille, Parisot et Tixier), d'ictère avec néphrite (Pagniez), sous lesquels se multipliaient les observations, montrent l'importance des phénomènes rénaux qui, d'un bout à l'autre de l'évolution, dominent la scène clinique. Bientôt, elles furent suivies par les observations de Widal et Abrami, Oettinger et P. L. Marie, Bruhl et Moreau; toutes ces observations avaient entre elles une évidente parenté; elles ne représentaient pas une entité morbide particulière, mais bien une modalité plus grave de la spirochétose ictérigène.

La clinique, avec l'appui des recherches physio-pathologiques, a confirmé cette hypothèse, en montrant par quels intermédiaires l'hépatonéphrite se relie à la forme commune et curable de la spirochétose : L'ictère à rechute. Même dans les manifestations les plus bénignes de l'affection spirochétienne, l'atteinte des reins

est constante : elle se reconnaît à la présence, dans les urines, durant les premiers jours, de l'albumine et des cylindres granuleux, et dès que la maladie affecte une certaine gravité, on observe des troubles rénaux manifestes : oligurie et azotémie, et dans les formes très sévères les signes d'insuffisance rénale deviennent importants.

Si l'on se rapporte au travail de P. Merklen, les cas d'insuffisance hépato-rénale aigus, qui figurent dans son mémoire, sont exactement superposables aux faits précédents. Par l'adjonction progressive des symptômes rénaux, la transition est ainsi établie entre la maladie de Mathieu et Weil et l'hépatonéphrite aigue, qui constituent les deux modalités d'une même entité morbide : la Spirochétose ictérigène à ses différents degrés de gravité.

2. — ETUDE CLINIQUE.

I. — Formes graves.

Le début de ces formes n'est vraiment caractéristique. La période pré-ictérique n'offre aucune particularité digne d'être signalée. Son début est brusque, et s'annonce par des maux de tête, de la fièvre, des douleurs musculaires dans la région lombaire et les membres inférieurs, une courbature très pénible, très fréquemment des vomissements et quelques épistaxis. Cette phase, au cours de laquelle la température se maintient entre 39 et 40, se prolonge cinq à six jours. Elle peut être longue et dépasser un septenaire ou, au contraire, être très courte : deux jours (obs. N° 2). On observe la même variabilité que dans les formes bénignes de l'affection.

L'apparition de l'ictère qui, en quelques heures, se généralise à la peau et aux muqueuses, vient caractériser la période d'état. Il fonce très rapidement, les téguments prennent une coloration jaune rougeâtre. Les jours suivants, la jaunisse ne cesse d'accroître, sauf dans les cas rares où l'issue fatale est particulièrement brève, les malades succombent donc au cours d'un ictère intense.

Cette teinte éclatante des téguments, mélange d'ictère pigmentaire et de vasodilatation superficielle, constitue un signe clinique différentiel entre les spirochètoses graves et l'ictère grave par atrophie jaune aiguë, où la jaunisse est très discrète, quelle que soit la durée de l'évolution.

Malgré son intensité, les malades ne se plaignent d'aucun prurit, l'ictère est presque uniquement pigmentaire.

À peine ce symptôme est-il constitué, que la gravité de l'état général s'affirme. Le facies devient anxieux, la langue sèche, rôtie, se couvre de fuliginosités, les vomissements sont fréquents et il apparaît un hoquet qui peut durer plusieurs jours.

La température, qui dans les formes curables de la maladie descend lentement en lysis, subit un abaissement brusque; vingt-quatre heures après l'apparition de l'ictère, le thermomètre accuse 37; cette chute rapide est toujours de plus mauvais augure et doit faire redouter une terminaison fatale. Une fois revenue à la normale, la température se maintient entre 37 et 37'5. L'hypothermie, plus rare, survient généralement à la période terminale. Cependant, il peut exister de l'hypothermie dès le début, ainsi qu'une petite poussée thermique, peu avant la mort.

Les hémorragies sont bien plus fréquentes, que dans

les formes bénignes : nous les avons trouvées dans 30 % des cas des 23 observations recueillies dans la littérature. Les plus fréquents sont les épistaxis, les gingivorragies et le purpura ; bien souvent on provoque des hématomes au niveau des ponctions ou à l'endroit des injections veineuses. Les épistaxis peuvent devenir parfois si graves, qu'elles nécessitent une thérapeutique d'urgence et même peuvent provoquer la mort (Aubertin et Poumailloux). En dehors d'elles, la présence de sang dans les selles est assez fréquente ; on le constate dans un tiers des cas ; un de nos malades (Obs. N° 2) a présenté des hématomèses et moeléna assez importants. L'hémorragie peut se faire dans les méninges ; à l'autopsie de notre malade, nous avons trouvé, en outre, une hémorragie méningée très abondante, avec inondation ventriculaire.

Le temps de coagulation est d'une durée normale ou légèrement augmentée. Le temps de saignement est normal. Parfois le caillot, normalement constitué, est irrétractile (Pagniez). Le nombre de plaquettes est diminué. Il existe une anémie assez marquée, le chiffre de globules rouges peut s'abaisser jusqu'à 2.800.000. Les globules blancs s'élèvent de 8 à 30.000 par millimètre cube avec hyperleucocytose neutrophile.

Les selles exceptionnellement diarrhéiques, parfois décolorées, présentent une teinte gris fer ; dans quelques cas, elles ont une coloration normale.

Le syndrome toxique est extrêmement accusé, le malade est plongé dans une torpeur profonde qu'entre-coupent rarement quelques périodes d'agitation ou de délire ; celui-ci est surtout important chez les éthyliques avec agitation et possibilité de fugue au cours des crises délirantes. Bonyala et Vague rapportent l'observation d'un malade éthylique, qui, s'étant échappé

dans la cour au cours d'une crise de délire, mourut subitement.

Le foie est augmenté de volume, son bord inférieur dépasse de 2 à 8 centimètres le rebord costal; il est sensible à la palpation; quelquefois il est normal.

La rate est un peu hypertrophiée. Généralement elle est perceptible dans une aîre large de trois à quatre travers de doigt; parfois on peut accrocher son pôle inférieur.

Les urines, déjà peu abondantes au cours de la période ictérique, ne tardent pas à diminuer considérablement; vingt-quatre à quarante-huit heures après l'apparition de l'ictère, la diurèse n'atteint plus que 50 à 500 cc.; souvent même, l'anurie est complète depuis le début (Obs. N° 2); cependant, on a pu voir la mort survenir avec une diurèse normale (L. Rivet). L'albuminurie est constante, son taux est variable oscillant entre 0,50 et 2 gr.

L'examen cytologique des urines révèle, dans le culot de centrifugation, la présence de cylindres granuleux, de globules rouges et de débris cellulaires.

La présence de sucre est rare. Steinberg a publié une observation de glycosurie intermittente (Thèse, Paris, 1936). Un de nos malades (Obs. N° 2) la présentait de même, mais il s'agissait d'un diabétique.

Bien plus importante est l'élévation de l'urée sanguine. Dans les cas graves, elle atteint un taux très élevé oscillant entre 4 et 7 gr.; dans tous les cas, l'azotémie augmente progressivement jusqu'à la mort; cependant, on peut noter une diminution du taux de l'urée au moment de la crise polyurique qui précède la rechute, pour remonter ensuite (Obs. N° 1). On ne peut baser le pronostic seulement sur le taux d'urée sanguine; il est de nombreux cas où l'azotémie n'est

pas au-dessus de 2 à 3 gr. au moment de la mort, alors que des taux de 5 à 7 gr. ont permis la survie.

Il y a généralement hypochlorémie totale avec rapport érythroplasmatique diminué (Obs. 1 et 2) ou normal (Brahic, Recordier et Vague). Les fonctions azote et glycopexiques sont normales (David, Thèse Paris, 1936). Il y a une augmentation notable de la créatinine (Steinberg). Le cholestérol est généralement diminué (Obs. 1 et 2).

Durant toute l'évolution, le pouls est rapide, alors même que la température est revenue à la normale, le nombre des pulsations oscille entre 90 et 110; cependant, il y a des cas où il existe une bradycardie (Widal et Worms, S. M. H., 1930). La tension artérielle est abaissée; l'apparition de souffles a été constatée par Bariety, Marchal, P. Soulie et Roy. Dans les formes très graves, malignes, le pouls est filiforme, arythmique, incomptable, et la pression artérielle est imprenable (Obs. 2). Mollaret et Ferroir ont constaté des lésions de myocarde et même un infarctus localisé à la pointe.

Chez les malades qui présentent au complet la symptomatologie que nous venons de décrire, la guérison est exceptionnelle, cependant, elle peut survenir. Elle s'annonce par une reprise de la diurèse qui, durant plusieurs jours, se maintient à un taux très élevé. Progressivement les accidents urémiques s'amendent, le malade sort de la torpeur, les vomissements cessent, l'ictère décroît, la convalescence est longue.

La mort est la terminaison habituelle; elle survient du 7 à 13^e jour de l'affection, soit du 3 à 8^e jour de l'ictère. L'issue fatale peut survenir brusquement au cours d'une crise épileptiforme ou par collapsus cardiaque. Habituellement, l'évolution est progressive; en

même temps que l'ictère s'accuse, l'oligurie fait place à l'anurie, la dyspnée s'accroît, le pouls s'accélère et présente des irrégularités; il devient incomptable. La tension artérielle tombe, la perte de connaissance devient complète, le malade succombe dans le coma avec quelques mouvements convulsifs terminaux.

II. - Formes graves compliquées.

Dans une autre éventualité, l'échéance fatale se retrouve reportée au delà du 20^e jour; l'issue fatale se fait généralement entre le 20^e et 30^e jour. Chez un de nos sujets, elle se produisit le 30^e jour (Obs. 1). La description clinique de ces formes mortelles de la spirochétose ne diffère pas beaucoup de la forme grave que nous venons de décrire; ces observations sont rares. Le diagnostic étiologique est facile, grâce à la durée relative de l'évolution. On observe la recrudescence fébrile et le diagnostic bactériologique peut être établi par la recherche des anticorps spécifiques dans le sang.

La période pré-ictérique de la maladie se compose de symptômes infectieux banaux. En même temps que l'ictère, apparaissent l'abattement, la torpeur, la sécheresse de la langue, chute rapide de la température, répétition de l'hoquet et les vomissements. L'ictère prend bientôt une teinte éclatante, l'oligurie devient extrême, parfois on peut voir l'anurie complète pendant 24 à 36 heures. Cette phase critique est suivie d'une amélioration; les urines sont plus abondantes, la température reste aux environs de la normale, le malade est plus réveillé, le taux de l'azotémie décroît. Cette amélioration est de courte durée; l'apparition de la rechute fébrile, qui peut ne pas être très marquée, indique la reprise des phénomènes graves du début: le malade tombe

dans la torpeur, son pouls s'accélère, les vomissements se répètent; on peut voir parfois, sur le tronc et sur les membres, une éruption érythémateuse ou purpurique.

La diurèse n'est pas très diminuée, le volume des urines se maintient, même à un taux sensiblement normal, et diminue seulement à l'approche de la mort. Le taux de l'azotémie, qui était descendu, remonte de nouveau; c'est ainsi que chez un de nos malades (Obs. 1), au moment de la crise polyurique, l'urée sanguine est tombée à 0,29 gr., pour remonter après à 2,52 gr. Cette augmentation progressive semble témoigner une aggravation de l'insuffisance rénale.

Cet état peut se prolonger deux ou trois semaines. Le malade, considérablement maigri, présente des alternatives de somnolence et d'agitation. Il succombe dans la cachexie et le coma. Cette évolution est rare, car plus fréquemment une complication infectieuse, cardio-vasculaire, hémorragique ou nerveuse, précipite le dénouement. Parmi ces complications, d'après la statistique que nous avons fait sur 23 observations, les plus fréquentes sont la parotidite et les hémorragies. A la fin de notre travail nous ferons un exposé de ces complications, et nous verrons l'importance qu'on peut leur donner dans la discussion.

En conclusion de ces deux formes de spirochètoses graves, les unes semblent se différencier par une atteinte massive du foie et surtout du rein; les malades succombants surtout par néphrite aigue; les autres, dans lesquelles l'évolution semble plus favorable, sont interrompues par l'apparition d'une complication. Mais il faut considérer, à côté d'elles, aussi les spirochètoses qui sont malignes d'emblée, avec une évolution rapide vers la mort en 2 à 6 jours. Nous avons pu ob-

server cette évolution maligne 5 fois sur les 23 observations mortelles réunies.

III. - Formes malignes.

Le début est brusque : céphalée, torpeur, douleurs dans les masses musculaires, épistaxis très abondantes ; la température peut monter à 39, mais généralement elle est plus modérée, et dans trois observations il existait une *hypothermie* d'emblée. Nous attachons une grande importance à cette hypothermie persistente depuis le début, et qui, parfois, cède quelques heures avant la mort. Les bruits du cœur sont généralement assourdis et irréguliers, le pouls est très accéléré, de 110 à 140 pulsations à la minute, d'abord régulier, il devient bientôt arythmique, faible, imperceptible ; parfois l'arythmie existe d'emblée, comme dans notre observation N° 2. Cette dissociation entre le pouls et la température est d'un fâcheux augure. La pression artérielle est très basse, surtout la maxima : elle peut être même imprenable.

Les urines sont rares, foncées et contiennent de l'albumine. L'anurie s'installe très vite, elle peut même précéder l'apparition de l'ictère. Celui-ci est précoce : vingt-quatre heures dans notre observation N° 2, mais généralement il apparaît le deuxième ou troisième jour. Il se généralise rapidement et prend l'aspect flamboyant caractéristique. A ce moment, le malade est prostré dans la torpeur, répond difficilement aux questions qu'on lui pose ; cependant, dans quelques cas, la torpeur est entre-coupée des phases de délire et d'agitation. Dans trois cas il s'agissait d'anciens éthyliques, chez lesquels l'autopsie montrait une atteinte importante du foie. Les épistaxis sont fréquents et très

abondants, les hémorragies intestinales ont été observées trois fois. Le taux de l'urée sanguine s'élève de 2 à 3 gr.; on ne trouve pas les fortes azotémies de 5 à 6 gr., qui existent dans les formes graves; la langue est couverte de fuliginosités, la température reste oscillante entre 36'5 et 37'5, le pouls devient irrégulier, les bruits de cœur deviennent très sourds, le malade tombe dans le coma et meurt. Parfois se surajoute une ultime complication : parotidite et surtout des hémorragies.

Dans ces formes malignes, bien que le tableau clinique s'apparente à celui des formes graves, on est frappé par l'atteinte brutale et massive de l'organisme; en même temps que l'infection, il y a une intoxication, une véritable sidération, caractérisée, non seulement par l'apparition précoce de l'ictère, de l'anurie, ainsi que des phénomènes de collapsus cardiaque, mais aussi par l'hypothermie précoce contrastant avec la tachycardie.

On trouvera à la fin de ce chapitre, avec nos deux observations, un résumé des 5 observations, que nous avons classées dans le groupe des Spirochétoses malignes.

3. — PRONOSTIC.

Alors qu'au Japon et en Egypte la spirochétose ictéro-hémorragique est une maladie grave, puisque la mortalité s'élève de 30 à 50 %, elle reste en Europe, et surtout en France, une maladie peu sévère, dont la mortalité ne dépasse pas 5 à 8 %.

Cliniquement, le pronostic se fonde surtout sur l'état du fonctionnement rénal. Le taux de la diurèse, dans une certaine mesure, le taux de la rétention uréique,

les symptômes d'ordre urémique, l'état du cœur, du poulx et la tension artérielle, l'intensité des signes généraux doivent servir de guide dans l'établissement du pronostic.

Cependant, la notion de durée doit intervenir. L'infection spirochétosique **provoque** une certaine **immunité**, qui demande quatorze jours pour s'établir. Passé cette date, le pronostic apparaît plus favorable, à moins que les lésions vicérales et surtout rénales soient irréparables ou qu'apparaisse une complication : hémorragies ou infection, dont les parotidites en particulier, sont très défavorables.

4. — DIAGNOSTIC.

1. — Positif.

Si le diagnostic est facile dans les formes graves qui évoluent en 10 à 15 jours, et qui offrent le tableau clinique que nous avons décrit, il est très difficile dans les formes bénignes atypiques, où la symptomatologie est très variable, et dans les formes malignes, à cause de son évolution foudroyante; le laboratoire peut, seul, permettre le diagnostic. On tiendra compte des circonstances étiologiques : contamination, par morsure de rat, bains de rivière, chutes accidentelles, profession, etc., etc.

Le diagnostic microbiologique peut être fait :

- a) par inoculation au cobaye du sang et du liquide céphalo-rachidien avant le 6^e jour;
- b) par inoculation des urines après le 15^e jour;
- c) par le séro-diagnostic de Martin et Pettit après le 10^e jour.

II. - Différentiel.

L'ictère toxique n'a pas, tout à fait, les mêmes caractéristiques ; cependant, on peut discuter, dans les cas d'évolution maligne. (Obs. 2) l'existence d'un hépatonéphrite toxique.

L'ictère lithiasique présente des rechutes, mais les douleurs siègent dans la région vésiculaire ou abdominale et non dans les membres, les matières sont décolorées, le pouls est lent, le prurit est fréquent, il n'y a pas d'atteinte rénale ni des signes urémiques et on retrouve des antécédents lithiasiques.

L'ictère infectieux bénin peut revêtir dans certains cas le type d'un ictère spirochétosique. Le diagnostic sera fait par le laboratoire.

5. — TRAITEMENT.

Le traitement sera celui des ictères infectieux : boissons abondantes, de préférence à des médicaments, pour faciliter la diurèse ; injections de sérum salé et glucosé, traitement tonicardiaque et sédatif, désinfection de la cavité buccale.

Sérotérapie : Injection de sérum de Pettit : 20 à 40 cc. tous les jours ; mais il n'est efficace que les premiers jours, tout au début de la maladie.

Au Japon, on a institué une vaccination antispirochétosique pour les mineurs exposés à la maladie, et on a obtenu une immunité relative.

Observation N° 1, Service du Prof. A. Clerc

(Hôpital La Pitié, Salle Potain, Lit N° 14).

Mr. L... Adrien, agent de police, est tombé dans la Seine le 5 juillet 1937, à 2 heures du matin, en poursuivant un mal-faiteur. Il a bu de l'eau et en même temps il s'est fait une éraflure à la face externe de la jambe gauche en sautant par dessus un parapet.

Le 7 juillet, c'est-à-dire deux jours après, il souffrait des douleurs généralisées dans les muscles et les os, de la céphalée et courbature générale. Cet état persiste jusqu'au 11 juillet. A ce moment la céphalée devient intense, accompagnée d'un fort frisson, la température monte à 40°, les douleurs musculaires sont très vives, avec raideur de la nuque et des membres inférieurs, qui l'empêchent de marcher, pas d'hémorragies.

Le 15 juillet, apparition d'un ictère et la température se maintient aux environs de 39°. Le malade rentre à l'hôpital le 17 juillet, c'est-à-dire le troisième jour de son ictère, qui est rouge, flamboyant, généralisé à la peau et aux muqueuses. Les urines sont peu abondantes, 500 cc., hautes en couleur, contenant de l'albumine. Il n'y a pas de sucre, les réactions de Hay et de Gmelin sont négatives. L'urée urinaire est de 25,34 gr. par litre d'urine, l'urée sanguine est de 2,34 gr. Le foie et la rate sont normaux, le cœur normal, pas de signes méningés, mais douleurs des masses musculaires. La tension artérielle est de 13-8 (Vaquez). La numération globulaire montre : hémoglobine 80 %. 4.280.000 globules rouges et 19.600 globules blancs dont 93 % de polynucléaires. L'électrocardiogramme est normal. Dans ses antécédents, sauf un éthylisme, il n'y a rien à signaler. — On fait une hémoculture et une inoculation à un cobaye avec du sang retiré par ponction veineuse.

Les jours suivants la température oscille aux environs de 38, la courbe urinaire monte, l'ictère est nettement flamboyant, le R. W. est négatif. Le temps de coagulation est de 8' et celui de saignement de 4'. L'urée sanguine est 0,70 gr., l'hémoculture négative.

Le 25 juillet, le malade présente une injection conjonctivale, il est très fatigué, et il vomit une fois. La tension artérielle est à 12-6.

Trois jours après, la température monte à 39,5, les urines sont moins abondantes, apparaissent quelques boutons d'herpes et il fait un épistaxis peu abondant; l'ictère reste stationnaire. Le taux d'urée est de 0,29 gr. et le séro-diagnostic est positif. Notre diagnostic de spirochétose ictérique est confirmé.

Les jours suivants, au moment où l'on pense que le malade va

revenir en convalescence, il présente un syndrome abdominal aigu, caractérisé par l'apparition d'une douleur très intense dans l'hypochondre droit, accompagné d'une légère circulation veineuse collatérale et météorisme abdominal. A la percussion, une matité dans les flancs. Le foie déborde le rebord costal et son bord inférieur arrive presque à l'ombilic, la rate est perceptible sur un travers de main. La ponction exploratrice donne issue à un liquide ictérique, transparent. Rivalta négatif contenant des placards et des cellules endothéliales. Le cœur est normal, les poumons sont normaux. La tension artérielle est à 11-6 et en même temps s'installe un hoquet. La numération globulaire montre 3.150.000 globules rouges et 18.499 globules blancs dont 81 % de polynucléaires, l'urée sanguine est à 0,36 gr., les urines rares, le pouls à 120.

Le 6 août, le malade est dyspnéique, le rythme respiratoire est à 26 à la minute. Matité dans les deux bases pulmonaires et la ponction exploratrice donne issue à un liquide ayant les mêmes caractères que celui de la ponction péritonéale, l'hoquet persiste et l'urée sanguine est à 2,52 gr.

Le 7 août, le malade s'enfonce dans la torpeur, et une parotidite droite fait son apparition. L'examen des chlorures du sang montre : Chlore globulaire, 1,12 p. mil, Chlore plasmatique, 2,79 p. mil. Rapport: 0,40.

Le 8 août, la torpeur augmente, le météorisme abdominal persiste, mais la tension abdominale diminue. La circulation collatérale s'accroît de même que l'ascite. Le malade urine 200 cc. par 24 heures, le pouls est à 124, la tension est à 12-6.

Le 10 août, le malade tombe dans le coma, la tension artérielle s'effondre et il meurt à 13,30 heures. Pas d'autopsie.

En résumé : Il s'agit d'un malade, qui a présenté un spirochétose ictérique typique, avec rechute fébrile et confirmé par le séro-diagnostic, et qui, au moment où l'on attendait sa convalescence, fait une pyélophlébite mortelle.

Observation N° 2, Service du Dr. Escalier

(Hôpital de Créteil).

F... Carlo, restaurateur, rentre le 21 décembre 1937, à 16 h., envoyé dans le service avec le diagnostic de coma diabétique. Il s'agit, en effet, d'un coma profond, sans signes de localisation, avec respiration type Kussmaul et légère odeur acétonique de l'haleine. L'interrogatoire de la famille nous apprend, que le malade, diabétique de longue date, ne suivait aucun régime. Fatigué, depuis 8 jours, il quittait Paris pour venir se reposer

à la campagne et on trouva par hasard le malade dans le coma. A son entrée dans le service, la température est à 35. On parvient à le réchauffer, partiellement. Le lendemain la température est à 36,7. Le pouls est rapide, imprenable à la radiale; on peut arriver à le faire seulement au niveau de la carotide, la tension artérielle est imprenable et les bruits du cœur sont très sourds. Le foie déborde légèrement le rebord costal, la rate n'est pas perceptible. Il existe une légère raideur de la nuque et une subictère des conjonctives. L'examen des urines, ramenées par sondage, montre une oligurie extrême (30 cc.). Elles contiennent une forte quantité de sucre, et les réactions de Legal et Gerhard sont positives. La glycémie est de 3,83 gr. On traite le malade comme un coma diabétique: Insuline à fortes doses et faites de 2 en 2 heures et en même temps tonicardiaques; huile camphrée, caféine, etc. A 21 h., le malade réagit aux excitations et prononce quelques mots, mais il existe une torpeur entrecoupée de phases d'excitation. Le pouls faible, la tension artérielle reste imprenable. On poursuit le traitement insulinique.

Le 22-12-37, à 2 h., le pouls bat à 106, la tension artérielle est à 6-4 $\frac{1}{2}$ (Vaquez), l'anurie est complète. A 9 h., le malade est moins somnolent et on est frappé par l'existence d'un ictère apparu dans la nuit: ictère généralisé rapidement, jaune or, rougeâtre, flamboyant, avec injection des conjonctives. Pas d'herpès, le malade n'a pas eu de selles, l'anurie persiste. L'examen montre des gingivorragies limitées, un purpura discret. Le temps de saignement est de 9', le taux de l'urée sanguine est de 2,91 gr. L'apparition de l'ictère, avec hémorragies, anurie, azotémie et collapsus cardio-vasculaire fait penser au diagnostic de hépatonéphrite spirochétosique.

La contracture s'est précisée, l'agitation persiste. Il n'y a pas de signes de localisation. Pas de signe de Babinski. La ponction lombaire ramène un liquide teinté de sang, contenant des globules rouges, de rares polynucléaires et des lymphocytes. La recherche directe des spirochètes est négative (Col, Fontana, Tribondeau). On fait une inoculation intra-péritonéale à un cobaye.

Les troubles de la crase sanguine sont de plus en plus nets: Gingivorragies, purpura, moeléna. Le lendemain, le malade émit 5 cc. d'urine qui contient: du pus, des cylindres, des hématies, mais pas de spirochètes. La température est à 38,4. Le malade présente une incontinence des matières qui sont de couleur noirâtre et, dans la nuit, on ne trouve que des traces de sucre dans les urines. La réaction de Legal est négative, la tension artérielle est de 5-3, le pouls, mou, rapide, filant. Apparition à deux reprises de moeléna et même une véritable hémorragie intestinale, ainsi que des épistaxis. Le pouls est à 110, la glycémie est à 0,81, et le 24 décembre le malade meurt, non de son diabète, car la glycémie était normale et l'acidose disparue, mais d'une hépatonéphrite suraigue, avec anurie et syndrome

hémorragique intense, et en l'absence des spirochètes, tant dans les urines que dans le liquide céphalo-rachidien, on soulève l'hypothèse d'hépatonéphrite toxique et on refuse le permis d'inhumer. L'autopsie, faite à l'Institut Médico-Légal, conclut à une mort naturelle, mais les cobayes inoculés avec le sang et le liquide céphalo-rachidien du malade, confirment le diagnostic de Spirochétose ictérique maligne.

On n'a pas pu se renseigner, quant à cette contamination possible. La maladie a évolué en moins de trois jours, le séro-diagnostic, fait le 2^e jour, a été négatif et la température n'a pas dépassée 38,4. La numération globulaire montre 3.800.000 globules rouges et 16.200 globules blancs. Le cholestérol est de 1,10 gr., le Chlore plasmatique, 3,36, le chlore globulaire, 1,57. Rapport: 0,45.

Autopsie. — Teinte ictérique de tout le corps, fonte des masses musculaires, purpura hémorragique disséminé, grosse hémorragie méningée en nappe, couvrant les deux hémisphères cérébraux, caillot volumineux au niveau des ventricules, congestion massive aux poumons avec spume à la coupe, plaques d'athérome à l'aorte, dégénérescence très marquée du foie, presque jaune paille pesant 2,200 kg. Les corticales des reins, fortement réduites, la rate volumineuse pesait 700 gr.

La cobaye inoculé avec le L. C. R. est mort au 8^e jour, coloration jaune des conjonctives, oreilles, péritoine et grêle, aspect hémorragique du gros intestin et des surrénales, piquette hémorragique au niveau des poumons, zone d'infarctus à la pointe du cœur. Les frottis, du foie et de la rate, montrent de nombreuses spirochètes. Inoculation du sang du cœur, des urines et du foie à un troisième cobaye.

Le cobaye inoculé avec le sang du malade, le 23-12-37, est mort le 5-1-38. Teinte ictérique des muqueuses de la cavité péritonéale, à l'ouverture une sérosité s'échappe. Une goutte à l'ultramicroscope montre des spirochètes, foie énorme, le liquide de ponction de la vessie, épais et trouble; à l'examen entre lame et lamelle révèle des spirochètes vivantes et mortes, piquette hémorragique au niveau des reins et des surrénales, frottis des surrénales, bourrées de spirochètes.

Le troisième cobaye est mort neuf jours après, présentant les mêmes lésions.

Observation de Mrs Widal et Abrami

(S. M. H. 13-11-1908).

Résumé :

Charles Nied..., âgé de 20 ans, profession boucher, est reçu, Salle Woillez, lit N° 17, le 13 mars 1908.

La gravité de l'état général rend l'interrogatoire difficile; mais on apprend par ses camarades, que 3 jours auparavant il était en parfaite santé.

Début brusque, céphalée, douleurs dans les mollets, courbature, prostration. Deux jours après, il devient jaune. Plusieurs épistaxis, quelques vomissements, aggravation de l'état général qui le fait transporter dans le service. A son entrée, ictère orangé, jaune, avec prurit intense, urines noires, réaction de Gmelin et Hay positive, foie et rate paraissant normaux, état général grave, facies tiré, lèvres et gencives couvertes de fuliginosités, herpes sur la lèvre supérieure. Température 36, pouls 110, hémorragies cutanées et des muqueuses. A l'état thyphoïde et aux hémorragies s'ajoutent des phénomènes d'ordre méningitique: céphalée considérable, vomissements, raideur de la nuque et existence de Kernig, oligurie considérable. Le malade n'a pas uriné depuis 36 heures et le sondage ramène 240 cc. avec traces d'albumine NaCl pour 1000, 3 gr. 40, urée 11,57 p. mil. Examen du culot de centrifugation: cellules épithéliales uréthro-vésicales et quelques leucocytes dégénérés.

Le 15 mars, température 36,8 le matin et 37,1 le soir. Le malade ne peut pas uriner spontanément, le sondage ramène 210 cc. Dans l'après-midi, augmentation de volume des régions parotidiennes, la peau à son niveau est infiltrée et tendre.

Le 16 mars, température 36,2, le pouls 140, adynamie extrême. Les parotides ont beaucoup augmenté de volume. Le soir, la température est de 35,6. Le malade est dans le coma et meurt à 6 heures. La numération globulaire, faite à plusieurs reprises, montre 4.900.000 globules rouges et 32.000 globules blancs. L'urée sanguine est autour de 5 gr., l'hémoculture met en présence des staphylocoques dorés qu'on trouve également à la ponction des parotides.

Observation de Ferrari

(Thèse, Montpellier, 1920).

Résumé :

A. R. entre à l'hôpital des Tirailleurs Coloniaux, le 25 août au soir. Le diagnostic de bronchite aiguë. Température 38,8. Le malade dit être malade depuis 15 jours, et que ça aurait commencé par un frisson et de la faiblesse dans les jambes. L'abattement est extrême, le malade répond difficilement aux questions posées, il reste immobile dans son lit; il se plaint de douleurs musculaires généralisées, particulièrement dans les membres inférieurs. Injection marquée des conjonctives. Pouls

105, température 38,2, ecchymose sous conjonctivale droite, foie normal, rate normale, pas de diarrhée.

Le 26 août, ictère cuivre rouge généralisé. Pas de prurit. Pouls 108, faible, arythmique, épistaxis abondants, urines rares, traces d'albumine, présence des pigs, biliaires, le soir température 37,7.

Le 27 août, stupeur de plus en plus accentuée. Le malade ne répond plus aux questions. Température, matin 38,2, soir 38,5.

Le 28 août, dyspnée intense sine materia, fuliginosités des lèvres, subdélire tranquille, mots sans suite. Température 38,3. pouls 110, urines de 24 h. 500 cc. Soir température 39 et mort dans la nuit.

Observation de Ferrari

(Thèse, Montpellier, 1920).

Résumé :

T. R. entre à l'hôpital des Tirailleurs Coloniaux, le 21 août, dans la soirée, avec le diagnostic de courbature fébrile. Température 38,8.

Le 22 août, prostration intense, le malade ne répond pas aux questions de l'interprète sur le début de la maladie, langue saburrale, abdomen non météorisé mais douloureux à la palpation comme la totalité des muscles, surtout ceux des membres inférieurs et en particulier des mollets. Pas de diarrhée, foie normal, rate normale, pouls 105, urines rares, température, matin 38,9, soir 39,2.

23 août, ictère cuivré rouge, généralisé, stupeur, oligurie, épistaxis. Température, matin 38,9, soir 39,1.

24 août, *agitation remplacée à la torpeur, délire, veut se lever, se débat avec violence*, l'agitation s'accroît encore la nuit. Température, matin 39,4, soir 39,8.

25 août. Le malade succombe au milieu des phénomènes ataxo-adrénaliques violents.

Observation de Bonyala et Vague

(Soc. de Méd. de Marseille, 26 juin 1935).

Résumé :

Un égoutier de 47 ans, éthylique, est soigné pour congestion pulmonaire à début brusque. Sa température a déjà diminué,

lorsqu'elle s'élève à 40, en même temps qu'apparaît un ictère, *du délire*, épistaxis, vomissements, gingivorragies, de la céphalée, mais pas de raideur de la nuque. Envoyé à l'hôpital, la température tombe à 38,5, l'ictère est de couleur chaudron intense. *le malade a des accès de délire furieux*. Il est anurique depuis la veille. Dans un de ces accès délirants, il s'échappe dans la cour où il *meurt brusquement*. L'autopsie révèle une nécrose aigue du foie avec une néphrite épithéliale aigue, hémorragies gastriques, muqueuses et sousmuqueuses.

Observation de Garnier

(S. M. H. 12 mai 1916).

Résumé :

Mr. G... Joseph, âgé de 33 ans, avait présenté la veille de son entrée, un épistaxis abondant qui avait nécessité le tamponnement antérieur des fosses nasales. Les selles, d'abord noirâtres, deviennent bientôt glaireuses et diarrhéiques, l'urine rare, foncée, ne contenait pas d'albumine. Il succomba en moins de 48 heures, après être entré dans nos salles. Il avait présenté au dernier moment un peu d'agitation. La température était restée basse, à 36, et le pouls était monté à 112. A l'autopsie, le foie était le siège d'une cirrhose veineuse bien développée, microscopiquement il présentait tous les caractères du foie cirrhotique et il était induré, bosselé de nombreuses nodosités. Son poids était de 2350 gr., rate grosse et ferme pesait 460 gr., les reins 140 gr. paraissant dégénérés. L'existence d'une cirrhose suffit pour expliquer la marche rapide de la spirochètose.

CHAPITRE III.

Considérations étiologiques et pathogéniques Génie épidémique - Terrain - Complications

Le polymorphisme de la spirochétose ictéro-hémorragique, l'existence des formes graves et malignes, nous a incité à rechercher quels facteurs étiologiques peuvent contribuer à créer ces variations dans l'allure évolutive de la maladie. On peut reconnaître un rôle à trois d'entre eux : Le génie épidémique, l'influence du terrain et les complications.

I. — GENIE EPIDEMIQUE.

A. *Le germe.* — Les caractères morphologiques, la voie de pénétration et les caractères cultureux sont bien connus. Il est plus intéressant de rappeler les variations de la virulence, et les rapports qu'il peut présenter avec les spirochètes aquicoles.

B. *Virulence.* — Les travaux du Prof. Pettit à l'Institut Pasteur ont démontré, que la virulence d'une souche de spirochètes s'atténue de façon progressive, et qu'il est facile de l'exalter par passages successifs de cobaye à cobaye. C'est ainsi qu'a pu être conservé, depuis 1916, la souche P (Verdun) de l'Institut Pasteur de Paris. Une culture de spirochète ictéro-hémorragique peut donc être plus ou moins virulente.

La découverte des spirochètes aquicoles et les faits démontrant la virulence possible de ces spirochètes, nous permettent de reconnaître aisément un facteur des variations cliniques de la spirochètose ictéro-hémorragique.

Uhlenhut et Zuelzer, en partant d'une culture de spirochètes aquicoles, ont pu inoculer un cobaye, mais avec une quantité considérable; une fois l'infection expérimentale obtenue, les passages d'animal à animal s'effectuaient avec facilité en employant, au contraire, des quantités minimales.

Buchanan a obtenu d'emblée une inoculation positive avec une souche hydrique provenant d'un enduit glaireux de la voûte d'une mine de charbon en Angleterre.

Expérimentalement, sur l'eau de distribution de la ville de Gand, Bessemans et Thiry ont obtenu la mort de la souris blanche, avec ictère et hémorragies, mais ils n'ont pu déterminer celle du rat. La même souche faisait naître des agglutinines et lysines, agissant aussi bien sur le spirochète en cause, que sur le spirochète ictéro-hémorragique.

L'homme lui-même a servi à apprécier la virulence, expérimentalement, du spirochète aquicole: Baermann et Zuelzer lui ont injecté par voie intra-veineuse une très faible quantité de ces germes. Au quatrième jour, survint une légère augmentation de la température, du quatrième au neuvième jour, les spirochètes dans le sang et le vingt-cinquième jour dans les urines. Il n'y a pas eu d'ictère.

L'étude sérologique est incapable de différencier davantage; les deux spirochètes (ictéro hémorragiae et aquicole) se comportent d'une même façon envers le sérum anti-spiroché tosiqne ictéro-hémorragique.

Dans des expériences très poussées, Baermann et

Zuelzer ont démontré que les deux spirochètes peuvent, par contact ou mélange, échanger leurs propriétés ou les perdre partiellement, de sorte qu'il est impossible de différencier les espèces par des réactions sérologiques.

En 1926, Koshina, Shiozowa et Kitamaya découvrirent le leptospire autumnalis, agent pathogène d'une maladie infectieuse, connue au Japon sous le nom de Akiyami. Yang et Theiler, en 1930, par des épreuves d'immunités croisées, entre le type A et le leptospire de la spirochètose ictéro-hémorragique, admettent l'identité de ces deux germes.

Vervoort isole, en 1922, au cours d'une épidémie de pseudo dengue, sévissant à Delhi (Java), une leptospire qui se ressemble étroitement au leptospire ictéro-hémorragique. Les cobayes sont sensibles et succombent du 8^e à 12^e jour avec ictère et hémorragies. Chez l'homme, la maladie se caractérise par un accès fébrile qui dure de 6 à 7 jours, accompagné parfois d'ictère et hémoglobinurie.

La maladie de 7 jours, connue au Japon sous le nom de Nanukayami, fièvre sakusku, épidémie d'automne, est causé par le leptospire hebdomalis, morphologiquement identique au leptospire ictéro-hémorragiae. Il se rencontre dans le sang pendant la première semaine, puis dans les urines du 8^e au 40^e jour. La maladie est caractérisée par une période d'invasion brusque avec fièvre, abattement profond, injection des conjonctives, douleurs musculaires, albuminurie. Cette maladie dure 7 jours et n'entraîne pas la mort.

De ces travaux et de l'étude des caractères morphologiques et biologiques de ces germes, que peut-on conclure ? Mise à part la possibilité d'un mélange dès le début des deux variétés des germes, dont la variété pathologique finirait par prédominer, il faut admettre

avec de nombreux auteurs, qu'il y a transformation progressive de leptospires aquicoles et exotiques en spirochète ictéro-hémorragique. Uhlenhut et Zuelzer sont d'avis que cette évolution se fait le plus souvent par le passage sur le rat, qui serait un hôte intermédiaire indispensable à exalter la virulence et à la contamination humaine.

Cette hypothèse est celle qui satisfait le plus l'esprit et permet la compréhension la plus large de l'étiologie de la maladie, de son épidémiologie et de son polymorphisme clinique. En partant de cette notion de génie épidémique, nous pouvons comprendre pourquoi, à côté des formes sévères et graves, dues à des germes très virulents, nous pouvons voir des formes bénignes, non mortelles, se présentant sous l'aspect d'une grippe, d'un embarras fébrile ou simplement d'une poussée fébrile passagère et qui sont dues à des germes peu virulents. Il faut donc admettre l'existence des variations de virulence du spirochète, en rapport avec les aspects cliniques de l'affection.

II. — TERRAIN.

On ne peut, cependant, nier le rôle évident joué par l'état antérieur de l'organisme. En reprenant nos deux observations mortelles, nous voyons que l'une a trait à un éthylique et l'autre à un diabétique. Il semble donc juste d'étudier aussi l'influence que peut avoir le terrain sur l'évolution de la maladie.

a) L'Ethylisme.

Il a été observé six fois sur les vingt-trois observations que nous avons recueillies de la littérature. Il

avait agi de façon différente. Dans 2 cas, il a favorisé une évolution maligne, provoquant la mort en 5 à 6 jours. Dans 4 cas, on peut lui imputer l'apparition d'une complication mortelle.

Il se manifeste cliniquement par le délire qui apparaît dès le début. C'est un délire violent à type onirique, entrant dans le cadre du délirium. Bonyala et Vague, rapportent l'observation d'un malade qui, au cours d'un accès de délire, meurt subitement. Ces crises de délire sont entrecoupées par des phases de stupeur. On a pu observer cependant le délire chez les malades non éthyliques, mais il s'agit alors, plutôt, d'un délire calme, tranquille. Parfois, à part le délire, aucun autre symptôme ne vient révéler l'éthylisme. Cependant, il faut noter la facilité avec laquelle se produisent les hémorragies et les complications.

Dans les observations de Bonyala et Vague et de Ferrari, portant lues de 2 malades éthyliques, dont l'évolution se fit d'une façon foudroyante et que nous avons classés dans le type des spirochétoses malignes, on ne peut pas douter du rôle certain joué par l'éthylisme. Une autre observation semblable a été apportée par Garnier. L'évolution y fut rapide et à l'autopsie on trouva une cirrhose hypertrophique typique.

L'éthylisme peut donc provoquer une évolution rapidement mortelle; mais il peut aussi favoriser les complications hémorragiques (Bariety, Albeaux Fernet, S. M. H., 5 fév. 1932) (Ferrari) ou infectieuses; c'est ce qui s'est produit chez un de nos malades (Obs. 1), qui fut emporté par un pyléphlébite.

Cependant, il existe dans la littérature plusieurs observations, dans lesquelles les antécédents éthyliques coïncident avec une évolution favorable (Brahic, Ri-

cordier et Vagues; Gaz. des Hôp., 15 oct. 1935, — Sollier Noël Marie, Thèse).

Malgré cela, on doit conclure que l'éthylisme, s'il est assez prononcé, par l'atteinte importante des viscères et surtout du foie, qu'il entraîne, favorise l'apparition des formes malignes et des complications mortelles.

b) Le diabète.

Si l'éthylisme est assez fréquemment retrouvé dans les antécédents, le diabète paraît être très rare. Le malade de notre Observation N° 2 était un diabétique, et il semble que le coma, dans lequel il se trouvait à son entrée, était un coma diabétique : coma profond, sans signes de localisation, avec respiration type Kussmaul et odeur acétonique de l'haleine, hypothermie, pouls filant, incomptable, tension artérielle imprenable, bruits de cœur assourdis, le sondage de la vessie ne ramène que 30 cc. d'urine, contenant une forte quantité de sucre. Les réactions de Legal et Gerhart sont positives. La glycémie était de 3,83 gr. On le traite donc, comme coma diabétique, insuline à fortes doses, réhydratation, reheuffement, tonicardiaques. A 2 h. du matin, c'est-à-dire 10 heures après son entrée, le pouls bat à 106 et la tension artérielle est de 6-4,1/2 (Vaquez). Le lendemain on est frappé par la généralisation rapide d'un ictère qui est apparu la nuit, accompagné d'injection des conjonctives et de quelques hémorragies. Le diagnostic de spirochétose ictérigène est posé et on inocule un cobaye avec le sang et un autre avec le liquide C. R., retiré par ponction lombaire. Le lendemain, tandis que la glycémie tombait à 0,81 et l'acidose disparaissait, le syndrome hémorragique devient très important et le malade meurt rapidement. Le diagnostic de spiroché-

tose fut confirmé par la présence des spirochètes chez les cobayes (3) infectés avec le sang et le liquide C. R.

L'étude de cette observation nous montre l'influence réciproque du diabète et de la spirochètose dans la pathogénie et l'évolution de la maladie. D'une part, l'infection paraît avoir favorisé l'apparition d'un coma chez ce diabétique non soumis au régime et, d'autre part, le terrain diabétique paraît avoir contribué à l'évolution, presque foudroyante de la spirochètose, manifestée non seulement par l'apparition précoce de l'ictère, mais par les hémorragies cataclysmiques qui ont emporté le malade au milieu de phénomènes de collapsus cardiaque.

Nous n'avons pas trouvé dans la littérature une observation semblable de spirochètose chez un diabétique. Il existe, par contre, des cas, dans lesquels on a pu observer une glycémie élevée au cours de l'évolution, comme les deux cas observés par D. Olmer, J. Olmer et Paillas (Soc. de Méd., mars 1934) et D. Olmer, J. Paillas et J. Vague, dans lesquels la glycémie s'élevait à 3 gr. pendant l'évolution, d'ailleurs bénigne, de la maladie. Masani Kitaota (Jap. Journal of Msd., 1931, p. 239) a observé une hyperglycémie seulement au début de la maladie. Ce type se rencontre dans les formes réactionnelles avec hyperhépatie (J. Vague, Science Médicale Pratique, 1 5oct. 1935).

Une observation de Glycosurie intermittente a été rapportée par Steinberg (Thèse, Paris, 1936). Nous la résumons ensuite :

Mr. P..., boucher, 44 ans, rentre à l'Hospice d'Yvry pour un syndrome ictérique, apparu brusquement.

Le début remonte au 23-11-1936, par: frisson, température à 40, vomissements, myalgies. Le 27, défervescence brutale à 37,4 et dans la soirée du 29 apparition d'ictère typique. Dans ses antécédents, épидидymite fistulisée et un épisode pulmonaire aigu congestif. Pas d'éthylisme, pas de spécificité. Aucun camarade

de travail n'a rien eu. L'examen montre : gros foie, rate palpable et perceptible, bruits de cœur assourdis, tension artérielle 11,½-7. Urines 2600 cc., pas d'albumine, *pas de sucre*. Ponction lombaire: 60 leucocytes, 0,50 d'albumine. On inocule un cobaye et un autre avec du sang du malade. Urée sanguine 2,68 gr., séro-diagnostic faiblement positif. Le 2 décembre, état stationnaire, température 38,5, pouls rapide, régulier, bruits du cœur très assourdis, urines 2500 cc., traces d'albumine et 8 *grammes de glucose par litre*, pas de corps cétoniques. Le 3 décembre, même état, diurèse 2500 cc., urée 1,45 gr., cholestérine 1,27 p. mil, *glucose urinaire* 0. Le 5 décembre, même état, mais température à 40 et *glucose urinaire* 3,42 *par litre*, urée sanguine 0,75 gr., concentration uréique 20 gr. par litre d'urine. Le 6 décembre, état général très grave, pouls à 148, ébauche de bruit de galop, tension artérielle 14-6, diurèse 2500 cc., accentuation de l'ictère, réflexes des membres inférieurs abolis, pas de signe de Babinski, réserve alcaline à 37 vol. Le 7 décembre, *traces de glucose dans les urines*, pas d'acidose, urée 0,68, polypnée, chute de la tension artérielle, qui devient imprenable, et mort dans le collapsus cardiaque. Le séro-diagnostic est positif.

En résumé, il s'agit d'une spirochétose, dans laquelle il faut remarquer l'absence des troubles urinaires et rénales. L'apparition d'une glycosurie le 9^e jour de la maladie, qui disparaît le lendemain, apparaît de nouveau 2 jours après et disparaît peu de temps avant la mort survenue par collapsus cardiovasculaire. Malheureusement, nous n'avons pas de renseignements sur la glycémie. Nous ne croyons pas qu'il s'agit de glycémies réactionnelles, comme dans les cas de Olmer et Paillas, mais dues à une insuffisance hépathique, dans laquelle l'intolérance pour les glucides est diminué. Ses malades sont incapables de fixer et brûler le sucre qu'ils reçoivent et ils le rejettent par les urines. Une hyperglycémie notable persiste jusqu'à l'élimination du sucre, sans changement d'ailleurs du tableau clinique.

Il faut donc faire une distinction, tant pour le diagnostic que pour le pronostic et le traitement, entre le diabète, que favorise la spirochétose, et qui peut être aggravé par elle, conduisant à l'évolution maligne, fatale, et les hyperglycémies transitoires, qu'on peut ob-

server au cours de la maladie et qui ne traduisent qu'une hépatite réactionnelle, ou une insuffisance hépatique, n'ayant pas, au point de vue pronostic, la même valeur que le diabète.

c) **Syphilis.**

Nous n'avons relevé que deux cas d'antécédents syphilitiques chez des spirochétosiques. Dans un cas, il existait en même temps que l'éthylisme (Bariety et Albeaux Fernet). Il ne semble pas, qu'on puisse lui attribuer une influence notable dans la gravité de l'évolution, ni dans l'apparition des complications.

III. — **COMPLICATIONS.**

Bien que la plupart des leptospiroses mortelles soient dues à une atteinte massive du foie et surtout du rein, parfois la mort se produit par des complications, le fonctionnement des deux organes étant relativement peu touché. Leur apparition est assez fréquente; elles sont toujours néfastes et doivent être prises en considération et faire réserver le pronostic.

Sur les 23 observations mortelles recueillies par :

Widal et Abrami	1
Bariety et Deparis	1
Bariety et Albeaux Fernet	1
Troisier et Bariety	1
A. Cain	1
Aubertin et Poumailloux	1
Nolf et Firket	3
L. Rivet	1
G. Ferrari	4

Bonyala et Vague	1
Mollaret et Ferroir	1
Steinberg	2
Garnier	3
Personnelles	2
	—
	23

nous trouvons, par ordre de fréquence, les complications suivantes :

Parotidite	7 cas
Hémorragies importantes (Hématémèse, moeléna, epistaxis mortels, etc. pur- pura)	7 cas
Arythmie et collapsus cardiaque	3 cas
Paraplégies	2 cas
Eruptions morbilliformes	2 cas
Crises convulsives	2 cas
Méningite purulente	1 cas
Pyléphlébite	1 cas
Mort subite	1 cas

Les parotidites et les hémorragies sont de loin les plus fréquentes.

Les parotidites ont été observées très anciennement par de nombreux auteurs au cours de Pictère grave et les ictères infectieux fébriles avec hépato-néphrite, qui furent catalogués plus tard comme spirochétosiques. Il est probable que le terrain urémique favorise l'infection d'origine pharyngo-buccale. Son apparition a toujours été suivie par la mort en quelques jours : 2 jours (A. Cain et Widal et Abrami), 3 jours (notre Obs.), 4 jours (Garnier, Nolf et Firket), 6 à 8 jours (Ferrari). Elle

s'installe insidieusement, généralement pendant la nuit. Le malade au réveil a une gêne pour ouvrir la bouche. La région parotidienne devient douloureuse et empatée. Elle peut être uni ou bilatérale. Elle peut suppurer et s'ouvrir à la peau ou dans le conduit auditif interne. Dans un cas, on observe alors une paralysie faciale, ainsi qu'une paralysie du grand hypoglosse et spinal (Ferrari). Parfois, l'ouverture dans le conduit auditif interne est suivie d'une otorrhagie foudroyante (Ferrari). Il s'agit généralement d'une infection à microbes banaux.

Parmi les complications infectieuses, citons encore la pyléphlébite, que nous avons observée et qui évolua sur un terrain éthylique.

Les hémorragies sont plus fréquentes au Japon (50 %) qu'en France (5 %). Dans les formes bénignes, on voit cependant assez fréquemment les épistaxis. Dans les formes malignes et mortelles, elles ont été suivies de la mort. Fréquemment, elles se présentent sous la forme d'épistaxis, purpura généralisé, moelène, hématémèses et crachats hémoptoïques. Chez un de nos malades (Obs. 2), en même temps qu'une hématémèse et un moeléna, il s'est produit une hémorragie méningée très importante, qui fut découverte à l'autopsie.

Les troubles cardiaques sont assez fréquents au cours des leptospiroses. Il existe de la tachycardie et une hypotension peut être d'origine surrénalienne; mais parfois l'atteinte cardiaque peut être plus importante et le malade est emporté rapidement par collapsus cardiaque. Fréquemment, il y a une localisation des spirochètes au niveau de l'épicarde et le myocarde. Parfois ces localisations peuvent être très importantes et produire des infarctus (Mollaret et Ferroir). — Mar-

chal, P. Soulie et Roy ont décrit les modifications d'ailleurs très discrètes, qu'on trouve dans l'électrocardiogramme au cours des spirochètoses bénignes ; cependant, l'apparition de troubles cardiaques : arythmie, tachycardie, assourdissement des bruits, souffles et bruit de galop doivent faire craindre l'insuffisance cardiaque et il faut instituer rapidement un traitement toni-cardiaque.

Les lésions médullaires sont plus rares, cependant, elles ont permis de décrire des formes médullaires de la spirochètose. Leur apparition se fait généralement avant l'ictère. Dans une observation, Nolf et Firker ont décrit une paraplégie flasque avec anurie et rétention, et Steinberg a observé un cas, dont le début se fit par un syndrome de Polyomyélite antérieure aigue. Labbe, Boulin, Uhry et Ullmann décrivent un cas semblable, sans réaction du liquide céphalo-rachidien, tout évoluant parallèlement à une hépato-néphrite aigue typique avec terminaison mortelle par anurie. Tout récemment, Tamalet a rapporté l'observation d'un malade qui présentait une paraplégie flasque de type polynévritique, trois jours avant l'apparition de l'ictère. Un cas de méningite purulente a été observé par Troisier Bariety et Brouet, chez un malade, après morsure par le rat ; il présentait des crises convulsives et le diagnostic de méningite purulente ne fut fait qu'à l'autopsie.

L'éruption érythémato-maculeuse a été observée deux fois. Cependant, elle semble être plus fréquente. Nolf et Firker l'ont observée 10 fois sur 100 malades, aussi bien dans les formes légères que dans les graves et une fois dans un cas mortel. Deux périodes semblent surtout favorables à son apparition : en premier lieu, c'est

le cas le plus fréquent et habituel, le 7^e ou le 8^e jour, lorsque la fièvre commence à tomber; d'autre part, le 13^e jour, peu avant la rechute fébrile. Cette éruption persiste 2 à 3 jours. Elle a un aspect morbilliforme, constitué au début par des macules, qui disparaissent à la pression, larges de 2 à 5 millimètres, entourés d'un cercle plus clair et séparées les unes des autres par des intervalles de peau saine. Elles apparaissent au niveau du cou, thorax, abdomen, cuisses et avant-bras, où elles forment des placards confluents. L'éruption pâlit le troisième jour et peut prendre parfois l'aspect hémorragique. Elle peut réapparaître une seconde fois. Son apparition dans les cas légers ne s'accompagne pas d'aggravation de l'état général.

Enfin, nous rappellerons la possibilité de mort subite, et dans un cas elle survint au cours d'une crise de délire.

Nous voyons donc l'importance, qu'il faut attacher à ces diverses complications, qui représentent un élément considérable d'aggravation au cours des spirochètoses.

Il semble donc bien, que les formes malignes et graves, que nous venons d'étudier, doivent ce caractère spécial, soit à l'existence d'un germe plus virulent, soit à l'évolution sur un terrain déjà taré et qui se défend mal, soit enfin à des complications intercurrents qu'auraient venu favoriser une méiopragie organique ou encore l'apparition des complications secondaires.

Conclusions

1. Le génie épidémique de la Spirochétose ictéro-Hémorragique permet de comprendre son polymorphisme clinique. Si le diagnostic clinique est facile dans la forme classique avec ictère et rechute fébrile; seules la notion de contamination et les recherches de laboratoire permettent de le faire dans les formes bénignes atypiques et malignes.
2. Dans le groupe de spirochètoses graves, il existe une forme maligne, qui évolue rapidement vers la mort en 2 à 6 jours, avec hypothermie, anurie, tachyarythmie et collapsus cardiaque.
3. L'atteinte organique grave, par un éthylysme antérieur, favorise l'apparition des formes malignes et des complications mortelles.
4. Le diabète favorise également l'évolution maligne. Il faut faire, cependant, une distinction entre le terrain diabétique et les hyperglycémies transitoires qui ne témoignent qu'une insuffisance hépatique passagère.
5. L'apparition des hémorragies importantes et des complications nerveuses et infectieuses, dont la parotidite est la plus fréquente, doivent nous faire réserver le pronostic.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

Vu :
Le Président de la Thèse,
M. A. CLERC.

Vu :
Le Doyen,
M. TIFFENEAU.

Bibliographie

Spirochétose ictéro-hémorragique.

- AMEUILLE. — Néphrite aigue avec ictère et spirochétose ictéro-hémorragique. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp.*, Paris, 27 déc. 1916.)
- AMEUILLE, PARISOT et TIXIER. — Néphrites aigues avec ictère. (*Bull. et Mém. de la Soc. des Hôp.*, Paris, 7 avril 1916.)
- AUBERTIN et POUMAILLOUX. — Spirochétose ictéro-hémorragique, d'origine hydrique. (*Conc. Médical*, 2 fév. 1930.)
- Spirochétose ictéro-hémorragique mortelle, d'origine hydrique. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp.* Paris, 21 janvier 1929.)
- BAERMANN et ZUELZER. — Etiologie des Weilschen Krankheit. (*Klin. Woch.*, 21 mai 1927, Jg. 6, N° 21, S. 979 in *Gaz. d'Hôp.*, 2 déc. 1927, p. 169.)
- BUCHANAN. — Spirochétose ictéro-hémorragique. (*Brit. Med. Journal*, N° 3335, 29 nov. 1924.)
- BARIETY et DEPARIS. — Un nouveau cas mortel de Spirochétose ictérigène. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp.*, Paris, 13 janvier 1933.)
- BARIETY et ALBEAUX FERNET. — Spirochétose ictérigène chez un malade porteur d'un cancer latent de l'estomac. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 5 fév. 1932.)
- COSTA et TROISIER. — Un cas de spirochétose ictéro-hémorragique. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 20 oct. 1916.)

- Réactions méningées dans la spirochétose ictéro-hémorragique. Virulence de liquide céphalo-rachidien. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 10 nov. 1916.)
- La spirochétose ictéro-hémorragique. (*Revue Générale de Pathologie de Guerre*, déc. 1917.)
- COURMONT et DURAND. — Le rat d'égout réservoir de virus pour la spirochétose ictéro-hémorragique. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 26 jan. 1917.)
- CAIN (A.). — Spirochétose ictérigène par morsure de rat. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 9 nov. 1934.)
- FIESSINGER et LEROY. -- Deux cas de spirochétose ictérigène à forme apyrectique dus à un spirochète non pathogène pour le cobaye. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 19 oct. 1917.)
- Spirochétose ictérique a spirochete hemorragiae, forme myalgique, méningée, hémorragique; Action rapide du sérum de Martin et Pettit. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 19 oct. 1917.)
- FERRARI JEORGES. — Cinq cas de spirochétose ictéro-hémorragique à Marseille. (*Thèse*, Montpellier, 1920.)
- GARNIER et REILLY. Ictère infectieux à spirochètes. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 22 déc. 1916.)
- Les formes sévères de l'ictère infectieux. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 12 mai 1916.)
- Formes légères de la spirochétose ictérigène. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 19 jan. 1917.)
- Formes prolongées de la spirochétose ictérigène;

- forme rénale et hépato-splénique. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 25 mai 1917.)
- Spirochétose ictérigène. (*Paris Médical*, 4 mars 1917.)
- GUILLAIN et RICHET (Fils) CH. — Etude sur une maladie infectieuse caractérisée par l'ictère et un syndrome méningé. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1910, p. 289-299.)
- HERMANN. — Serologische Untersuchungen bei spirochäten vom typus Weil (12 *Tag d. Deutsch. Verein f. Microbiol. in Centralbl. f. Bakt*, I, t. CLV, p. 192, 1927.)
- INADA, IDO, HOKI, KANEKO et ITO. — Etiologie, mode d'infection et thérapeutiques spécifiques de la Maladie de Weil (Spirochétose ictéro-hémorragique). (*Journal of Experimentation Med.*, mars 1916.)
- LANDOUZY. — Typhus hépatique. (*Gaz. des Hôp.*, p. 841 et 913.)
- MATHIEU. — Un cas d'ictère fébrile à rechutes. (*Gaz. des Hôp.*, 1891, N^{os} 7 et 12.)
- Typhus hépatique bénin, rechute et guérison. (*Rev. Méd.*, juillet 1886, 633-638.)
- MERKLEN (P.). — Ictère grave, hépato-néphrite massive aigue. (*Réunion Méd. de la VI^e armée*, 23 fév. 1916.)
- Sur une forme d'insuffisance rénale aigue. (*Rev. de Méd.*, 19 mai 1916.)
- MERKLEN et WAITZ. — Spirochétose ictéro-hémorragique avec spirochètes dans les crachats et spirochéturie précoce intra-cellulaire. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 13 fév. 1933.)
- MARCHAL (P.), SOULIE et ROY. — Spirochétose ictéro-hémorragique; troubles cardiaques et modifi-

cations électrocardiographiques. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 29 nov. 1935.)

MOLLARET et FERROIR. — A propos de 2 observations de spirochétose ictéro-hémorragique, dont une avec myocardite mortelle. Contribution à l'étude de la réaction méningée des formes typiques ictérigènes. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 29 nov. 1935.)

MARTIN et PETTIT. — Spirochétose ictéro-hémorragique. (Monographie de l'Institut Pasteur.)

— La spirochétose ictéro-hémorragique en France. (*Presse Méd.*, 14 déc. 1916, N° 69.)

— Trois cas de spirochétose ictéro-hémorragique en France. (*Bull. de l'Acad. de Méd.*, 10 oct. 1916.)

— Evolution de la spirochétose ictéro-hémorragique expérimentale, chez le cobaye. (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 17 fév. 1917.)

NOLF et FIRKET. — Observations cliniques sur 100 cas de spirochétose ictéro-hémorragique. (*Arch. Méd. Belges*, 1918, p. 380.)

OLMER (D.), OLMER (J.) et PAILLAS. — (*Soc. de Méd.*, 1934.)

PAGNIEZ, CAYREL, LEVY et De LEOBARDY. — Etude clinique de quarante-cinq cas de spirochétose ictérigène. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 30 nov. 1917.)

— Spirochétose ictéro-hémorragique. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1918.)

PETTIT. — Contribution à l'étude des spirochétoses. (Paris, 2 vol., 1928-1929.)

RIVET (L.). — Un cas mortel d'hépto-néphrite spirochétosique. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 3 juillet 1931.)

- REILLY JAMES. — Formes graves de la spirochétose ictéro-hémorragique. (Paris, Thèse, 1919.)
- STEINBERG. — Spirochétose ictéro-hémorragique. (Paris, Thèse, 1936.)
- SOLLIER NOEL MARIE. — Contribution à l'étude de la spirochétose ictéro-hémorragique. (Montpellier, Thèse, 1923.)
- TAPIE (J.). — Ictère infectieux, association du bacille paratyphique B et d'un spirochète non pathogène pour le cobaye. (*Le Progrès Médical*, 19 jan. 1918.)
- TROISIER et BOQUIEN. — Spirochétose ictéro-hémorragique spontané du cobaye; contamination de cage par un porteur de germe. (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 5 juillet 1930.)
- Les porteurs de germes spirochétiques virulents chez le cobaye. (1^{er} Congrès Intern. Microb., Paris, 1936, T. 2.)
- La spirochétose méningée. (Paris, Massin, 1935.)
- TROISIER, BARIETY et BROUET. — Spirochétose ictéro-hémorragique après morsure par le rat, méningite purulente. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 19 nov. 1935.)
- TAMOLET. — Un cas de spirochétose ictéro-hémorragique à début paraplégique. (*Soc. Méd. et Phar.*, nov. 1936.)
- UHLENHUTH (P.). — (Rapport au 1^{er} Congrès de Microbiologie, Paris, 1930, T. II, et discussion de la communication de M^{lle} Zuelzer.)
- UHLENHUTH et ZUELZER. — Zur epidemiologie der Weilschen Krankheit. Ingleiche in Beitrag zur Frage der Freideleben spirochäten (Icterogenes ähnliche und ändern. (*Zentral für Bakteriologie*, 1921, 1, 85, 141.)
- Ueber die biologischen u. immunisatorischen Be-

ziehungen des Erregers der Weilschen Krankheit (Sp. Icterigenes) zu der Freilebenden Wasserspirochäte (Sp. pseudo-icterigenes). *Klin. Woch.*, oct. 1922.

VAGUE JEAN. — Hépatonéphrites. (*Science Médicale Pratique*, 15 oct. 1935.)

WIDAL et ABRAMI. — Ictère grave infectieux avec rétention et urémie sèche, par azotémie, perméabilité des voies biliaires, hyperplasie des cellules hépatiques. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 13 nov. 1908.)

WEIL. — Ueber eine eigentümliche mit Miltztumor, Ikterns und Nephritis einhergebende Infektionskrankheit. (*Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, 1886. Bd XXXIV.)

Spirochétoses d'Extrême-Orient.

KASHINA, SHIAZAWA et KITAYAMA. — Studies of leptospira hebdomalis. *Jour. Exp. Med.*, T. XLII, déc. 1925, p. 873.

YANG (K.) et THEILER (M.). — The relation of leptospira determined by cross Immunisation Experiments in Guinea Pigs. (*Amer. Journ. Trp. Med.*, t. X, nov. 1930, p. 407-418.)

Spirochètes de l'eau.

BESSEMANS et THIRY. — Présence dans l'eau de distribution de la ville de Gand d'un leptospire ps. ictérigène pathogène pour la suris. (*C. R. Soc. Biol.*, t. XCIX, p. 1881.)

ETCHEGOIN. — Sur un spirochètide d'une piscine. (*C. R. Soc. Biol.*, 8 nov. 1924.)

— Sur un spirochétide de la vase. (*C. R. Soc. Biol.*, 15 mars 1924.)

FIESSINGER (N.). — La nouvelle spirochétose (Spirochétose Française). (*Ann. de Méd.*, 1918, p. 156.)

PETTIT. — Agglutination du Sp. pseudo-ictéro-hémorragique (Souche Vinzent) au cours des cultures successives. (*Ac. Méd.*, 9 oct. 1928.)

